

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2002003368 A

(43) Date of publication of application: 09.01.2002

(51) Int. Cl. A61K 9/70

A61K 9/08, A61K 31/40, A61K 31/4025, A61K 31/445, A61K 31/4535,
A61P 7/02

(21) Application number: 2000188784

(22) Date of filing: 23.06.2000

(71) Applicant: SAITAMA DAIICHI SEIYAKU KK
DAI ICHI SEIYAKU CO LTD(72) Inventor: KAWAMURA NAOHISA
SUGIZAKI YOSHIKI
MIZU HIDEO
KORENAGA KAZUKO(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR
PERCUTANEOUS ABSORPTION OR
ABSORPTION THROUGH MUCOUS
MEMBRANE

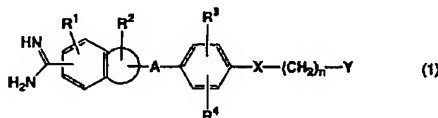
(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide an administration device effective for an anticoagulant based on an aromatic amidine derivative.

SOLUTION: This pharmaceutical preparation for percutaneous absorption or absorption through mucous membrane includes a medicine such as (2S)-2-[4-[(3S)-1-acetoimido-yl-3-pyrrolidinyloxy]phenyl]-3-(7-amidino-2-naphthyl) propionic acid, or the like, in a device including (a) a support film, (b) a release control membrane, (c) heat adhesion parts connecting the support film to the release control membrane, (d) a storage vessel for storing a medicine-containing liq-

uid, (e) a liquid spill preventing lid having a fringe part whole of which is overlapped with the heat adhesion parts on the inner most side and installed with a pressure-sensitive adhesive part on its whole peripheral part to press seal the release control membrane, (f) a press connected part formed by pressing and sealing the liquid spill preventing lid and the release control membrane in an easily releasable manner, (g) a pressure-sensitive adhesive layer, and (h) a release film placed to cover the pressure sensitive adhesive layer, and (i) the press connected part is set to be broken in the case of removing the release film from the device.

COPYRIGHT: (C)2002,JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-3368

(P2002-3368A)

(43) 公開日 平成14年1月9日 (2002.1.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K 9/70	4 0 5	A 6 1 K 9/70	4 0 5 4 C 0 7 6
9/08		9/08	4 C 0 8 6
31/40		31/40	
31/4025		31/4025	
31/445		31/445	

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-188784 (P2000-188784)

(22) 出願日 平成12年6月23日 (2000.6.23)

(71) 出願人 000174622

埼玉第一製薬株式会社

埼玉県春日部市南栄町8番地1

(71) 出願人 000002831

第一製薬株式会社

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

(72) 発明者 川村 尚久

埼玉県春日部市南栄町8番地1 埼玉第一製薬株式会社内

(74) 代理人 100096219

弁理士 今村 正純 (外2名)

最終頁に続く

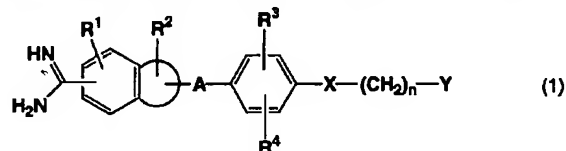
(54) 【発明の名称】 経皮吸収又は経粘膜吸収用の製剤

(57) 【要約】 (修正有)

* な投与デバイス提供。

【課題】 芳香族アミジン誘導体系血液凝固抑制剤の有効*

【解決手段】 下記の式 I :



で表される (2S)-2-[4-{(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル}オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸等の薬剤を (a) 支持体フィルム (b) 放出制御膜 (c) 該支持体フィルムと該放出制御膜とを接続する熱癒着部 (d) 薬剤含有液の貯蔵槽 (e) 外縁部全体が最内側の該熱癒着部に重なり、放出制御膜に圧着密封するための感圧性粘着剤部がその周縁部全体に設けられた液漏れ防止蓋 (f)

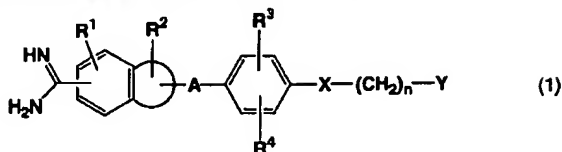
該液漏れ防止蓋と該放出制御膜とを容易に剥離可能な状態で圧着密封することにより形成された圧力接続部 (a) 感圧性粘着剤層及び (h) 該粘着剤層を覆うように配置された剥離フィルムを含み、かつ (i) 該剥離フィルムを該投与デバイスから除去するときに該圧力接続部が破壊されることを特徴とする投与デバイス中に含む経皮又は経粘膜投与用の製剤。

【特許請求の範囲】

＊めの製剤であって、下記の一般式(1)：

【請求項1】 経皮的又は経粘膜的に薬剤を投与するた＊

【化1】

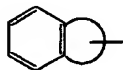


【式中、R¹は水素原子又は低級アルコキシル基を示し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシル基、カルボキシル基、アルコシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコシカルボニルアルキル基を示し、R³は水素原子、カルボキシル基、アルコシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシル基又はアルコシカルボニルアルコキシル基を示し、R⁴は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシル基を示し、nは0～4の数を示し、Aは1～2個のヒドロキシアルキル基、カルボキシル基、アルコシカルボニル基、カルボキシアルキル基若しくはアルコシカルボニルアルキル基が置換しているもよい炭素数1～4のアルキレン基又は

式：-B-N(R⁵)-

で表わされる基（式中、Bは低級アルキレン基又はカルボニル基を示し、R⁵は水素原子又は式-D-W-R⁶で表わされる基（式中、Dは式：-C(=Z)-で表わされる基（式中、Zは酸素原子又は硫黄原子を示す。）、式：-C-O-C-O-で表わされる基、又はスルホニル基を示し、Wは単結合又はNR⁷-で表わされる基（式中、R⁷は水素原子、カルバモイル基、低級アルコシカルボニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有しているもよい低級アルキル基又は置換基を有しているもよい低級アルカノイル基を示す。）を示し、R⁶は水酸基、低級アルコキシル基、置換基を有しているもよい低級アルキル基、置換基を有しているもよいアリール基又は置換基を有しているもよいヘテロアリール基を示す。）を示し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、Yは置換基を有しているもよい飽和若しくは不飽和の5～6員の複素環式基若しくは環状炭化水素基、置換基を有しているもよいアミノ基又は置換基を有しているもよいアミノアルキル基を示し、

【化2】



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル

ル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示す）で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含む薬剤含有液が、下記の投与デバイス：

(a)薬剤含有液に対して不透性の支持体フィルム；

(b)薬剤含有液が透過可能な放出制御膜；

(c)該支持体フィルムと該放出制御膜とを接続するための熱癒着部であって、複数の周回する熱癒着部；

(d)該支持体フィルム、該放出制御膜、及び最内側の該熱癒着部で形成され、薬剤含有液を貯蔵するための貯蔵槽；

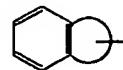
(e) 該貯蔵槽からの該放出制御膜を通過した薬剤含有液の拡散を防止するための液漏れ防止蓋であって、その外縁が最内側の該熱癒着部の外縁よりも少なくとも内側となり、かつその外縁部全体が最内側の該熱癒着部に重なるような形状を有し、該放出制御膜に対して該貯蔵槽とは逆側に配置されており、該放出制御膜に圧着密封するための感圧性粘着剤部がその周縁部全体に設けられた液漏れ防止蓋；

(f)該液漏れ防止蓋と該放出制御膜とを容易に剥離可能な状態で圧着密封することにより該液漏れ防止蓋の外周全体に形成された圧力接続部であって、その外縁が該液漏れ防止蓋の外縁よりも少なくとも1.4mmをこえて内側になるように形成された圧力接続部；

(g)該液漏れ防止蓋の全体を覆い、かつ該液漏れ防止蓋の外側の該放出制御膜を覆うように設けられた感圧性粘着剤層；及び(h)該粘着剤層を覆うように配置された剥離フィルム；を含み、かつ(i)該剥離フィルムを該投与デバイスから除去するときに該圧力接続部が破壊され、該液漏れ防止蓋及び該液漏れ防止蓋と該剥離フィルムとの間に存在する感圧性粘着剤層が剥離フィルムに粘着固定された状態で除去され、かつそれ以外の感圧性粘着剤層が放出制御膜に粘着固定された状態で投与デバイスに残留することを特徴とする投与デバイスに貯蔵されている製剤。

【請求項2】 一般式(1)において、

【化3】



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル

ル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、及びテトラヒドロナフチルより選ばれる基である請求項1に記載の製剤。

【請求項3】 一般式(1)において、飽和又は不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含む基である請求項1又は請求項2に記載の製剤。

【請求項4】 一般式(1)において、飽和又は不飽和の5～6員環の複素環式基が、ピロリジニル基又はピペリジニル基である請求項2又は3に記載の製剤。

【請求項5】 以下の群より選ばれる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含む薬剤含有液を含む請求項1に記載の製剤。

2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-4-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸、2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-イ

ンドリル)プロピオン酸、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N'-メチルスルファミド、エチル N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]カルバメート、4-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]ベンゾイックアシッド、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセティックアシッド、エチル N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート、N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]-N-エトキシカルボニルグリシン、及びN-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン。

【請求項6】 以下の群より選ばれる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含む薬剤含有液を含む請求項1に記載の製剤。(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 2塩酸塩、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 2塩酸塩、エチル N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート 2塩酸塩、及びN-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン 2塩酸塩、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセティックアシッド 2塩酸塩。

【請求項7】 (2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸塩酸塩・5水和物を含む薬剤含有液を含む請求項1

に記載の製剤。

【請求項8】 液漏れ防止蓋に設けられる感圧性粘着剤部がエチレン・酢酸ビニル共重合体を含む粘着剤により形成された請求項1から請求項7のいずれか1項に記載の製剤。

【請求項9】 圧力接続部外縁が該液漏れ防止蓋の外縁よりも少なくとも2mm内側になるように形成された圧力接続部である請求項1から請求項8のいずれか1項に記載の投与デバイス。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、血液凝固抑制及び血栓の予防及び治療剤として有用な薬剤を経皮的又は経粘膜的に投与するための製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】薬剤を含む液状の調製物を経皮的又は経粘膜的に投与する方法の一つとして、貯蔵槽（薬物貯蔵槽）、放出制御膜等を有する投与デバイス（以下、「リザーバー型製剤」ということもある。）が実用化されている。リザーバー型の製剤は、薬剤を含む液状の調製物（薬剤含有液）を貯蔵するための貯蔵槽を備えており、一般的には、薬剤含有液に対して実質的に非透過性の支持体フィルム（支持体層とも呼ばれる）、薬剤含有液を皮膚面又は粘膜面に供給するための放出制御膜（薬剤放出層とも呼ばれる）、製剤を皮膚又は粘膜面に接着するための感圧性粘着剤層、及び感圧性粘着剤層を保護するための剥離フィルムから構成される。薬剤含有液は支持体フィルムと放出制御膜との間に形成された貯蔵槽に充填されている。製剤の使用に際しては、剥離フィルムをはがし、感圧性粘着剤層を皮膚面又は粘膜面に接触させて製剤を固定し、薬剤放出層を皮膚面又は粘膜面に接触させる。この状態を維持することにより、薬剤含有液が貯蔵槽から薬剤放出層を通過して皮膚面又は粘膜面に至り、薬剤が経皮的又は経粘膜的に体内に移行する。

【0003】リザーバー型の製剤として、皮膚又は粘膜への活性剤の投与デバイス（特公平4-46592号公報）及び活性薬剤を皮膚又は粘膜に投与するための装置（特公平8-18976号公報）が提案されている。これらの装置では、製剤の保存中における感圧性粘着剤層と薬剤含有液との接触による悪影響を回避するため、剥離可能なヒートシールによって薬剤貯蔵部の周囲にバリアが形成されており、薬剤含有液が感圧性粘着剤層に移動できないようになっている（図3に特公平8-18976号公報に記載の装置の実施態様を示した）。

【0004】しかしながら、特公平8-18976号公報に記載されたリザーバー型製剤では、支持体フィルム2と放出制御膜5とを固定するための熱癒着部9（永続的ヒートシール）の半径が剥離性の熱癒着部13（剥離性ヒートシール）の半径と同じであるために、熱癒着部9と感圧性粘着剤層7との間に粘着剤不塗工部12がで

きてしまい、皮膚面又は粘膜面に製剤を適用する際に薬剤含有液がこの部位から隙間11（貯蔵槽の外側に形成される支持体フィルムと放出制御膜との非接着部位）に浸入してしまい、薬剤含有液の適用面積が一定にならず薬剤含有液の一部が無駄になってしまうという問題を有していた。また、剥離性の熱癒着部13での気密性が不良となり、薬剤含有液が保存中に漏出したり揮発したりするという問題があった。さらに、剥離性の熱癒着部13と永続的熱癒着部9を放出制御膜に対して反対側に同時に形成する際に剥離性熱癒着部の加工の制御が難しく、不良品ができやすいという問題を有していた。

【0005】一方、血液凝固抑制剤及び血栓の予防及び治療剤として有用な芳香族アミジン誘導体類を含む経皮吸収用の製剤が知られており（国際公開W099/33458）、この薬剤をリザーバー型の投与デバイスにより投与することについてこの刊行物に教示がある。また、上記薬剤を含む経粘膜投与用の医薬組成物も知られている（特開平11-189531号公報）。しかしながら、この薬剤を経皮的又は経粘膜的に吸収させるための具体的なリザーバー型製剤はこれらの刊行物には記載されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、血液凝固抑制剤及び血栓の予防及び治療剤として有用な上記の芳香族アミジン誘導体類を経皮吸収及び経粘膜吸収用のリザーバー型製剤として提供することにある。より具体的には、特公平8-18976号公報に記載されたリザーバー型製剤の投与デバイスの問題点を解決した投与デバイスを用いて、上記薬剤を含む経皮吸収及び経粘膜吸収用のリザーバー型製剤を提供することが本発明の課題である。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決した投与デバイス及び製剤を提供すべく鋭意研究を行った。その結果、永続的な熱癒着部を覆うように、ただし該熱癒着部よりも若干小さい大きさとし形状を有するように液漏れ防止蓋を放出制御膜に対して貯蔵槽とは反対側に配置し、感圧性粘着剤を用いてその周縁部全体を放出制御膜に対して圧力接続することにより、放出制御膜を通過した薬剤含有液が液漏れ防止蓋と圧力接続部により形成される空間内に閉じ込められ、感圧性粘着剤層に接触せずに保存安定性を確保できることを見出した。

【0008】また、このような手段を採用することにより、剥離フィルムを剥がしたときに感圧性粘着剤層が永続的熱癒着部と重なるように露出し、永続的熱癒着部に沿って皮膚又は粘膜への粘着が達成されるので、製剤の適用中に薬剤含有液が隙間（貯蔵槽の外側に形成される支持体フィルムと放出制御膜との非接着部位）に浸入しないことを見出した。さらに、剥離性の熱癒着部に替え

10

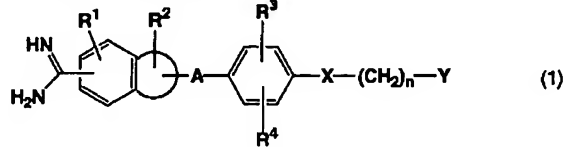
20

30

40

50

て特定の感圧性粘着剤を用いて圧力接続部を形成することにより、加工の容易さと加工精度が大幅に改善され、液漏れや揮発などの気密不良の問題を回避できることを見出した。そして、これらの手段を採用した投与デバイスを用いることにより、血液凝固抑制剤及び血栓の予防及び治療剤として有用な上記の芳香族アミジン誘導体類を安全かつ効率的に経皮吸収及び経粘膜吸収させること*



〔式中、R¹は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、R²は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、アルコシカルボニル基、カルボキシアルキル基又はアルコシカルボニルアルキル基を示し、R³は水素原子、カルボキシ基、アルコシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルコシカルボニルアルキル基、カルボキシアルコキシ基又はアルコシカルボニルアルコキシ基を示し、R⁴は水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を示し、nは0～4の数を示し、Aは1～2個のヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコシカルボニル基、カルボキシアルキル基若しくはアルコシカルボニルアルキル基が置換していてもよい炭素数1～4のアルキレン基又は式：-B-N(R⁵)-で表わされる基（式中、Bは低級アルキレン基又はカルボニル基を示し、R⁵は水素原子又は式-D-W-R⁶で表わされる基（式中、Dは式：-C(=Z)-で表わされる基（式中、Zは酸素原子又は硫黄原子を示す。））、式：-CO-CO-で表わされる基、又はスルホニル基を示し、Wは単結合又はNR⁷-で表わされる基（式中、R⁷は水素原子、カルバモイル基、低級アルコシカルボニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノチオカルボニル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよい低級アルカノイル基を示す。）を示し、R⁶は水酸基、低級アルコキシ基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基又は置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）〕を示し、Xは単結合、酸素原子、硫黄原子又はカルボニル基を示し、Yは置換基を有していてもよい飽和若しくは不飽和の5～6員の複素環式基若しくは環状炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基又は置換基を有していてもよいアミノアルキル基を示し、

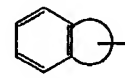
【化5】

*がで、理想的なりザーバー型製剤として提供できることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

【0009】すなわち、本発明は、経皮的又は経粘膜的に薬剤を投与するための製剤であって、下記の一般式

(1)：

【化4】



で表わされる基は、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、テトラヒドロナフチル及びインダニルより選ばれる基を示す〕で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含む薬剤含有液が、下記の投与デバイス：

(a)薬剤含有液に対して不透過性の支持体フィルム；

(b)薬剤含有液が透過可能な放出制御膜；

(c)該支持体フィルムと該放出制御膜とを接続するための熱癒着部であって、複数の周回する熱癒着部；

(d)該支持体フィルム、該放出制御膜、及び最内側の該熱癒着部で形成され、薬剤含有液を貯蔵するための貯蔵槽；

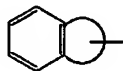
(e) 該貯蔵槽からの該放出制御膜を通過した薬剤含有液の拡散を防止するための液漏れ防止蓋であって、その外縁が最内側の該熱癒着部の外縁よりも少なくとも内側となり、かつその外縁部全体が最内側の該熱癒着部に重なるような形状を有し、該放出制御膜に対して該貯蔵槽とは逆側に配置されており、該放出制御膜に圧着密封するための感圧性粘着剤部がその周縁部全体に設けられた液漏れ防止蓋；

(f)該液漏れ防止蓋と該放出制御膜とを容易に剥離可能な状態で圧着密封することにより該液漏れ防止蓋の外周全体に形成された圧力接続部であって、その外縁が該液漏れ防止蓋の外縁よりも少なくとも1.4mmをこえて内側になるように形成された圧力接続部；

(g)該液漏れ防止蓋の全体を覆い、かつ該液漏れ防止蓋の外側の該放出制御膜を覆うように設けられた感圧性粘着剤層；及び(h)該粘着剤層を覆うように配置された剥離フィルム；を含み、かつ(i)該剥離フィルムを該投与デバイスから除去するときに該圧力接続部が破壊され、該液漏れ防止蓋及び該液漏れ防止蓋と該剥離フィルムとの間に存在する感圧性粘着剤層が剥離フィルムに粘着固

定された状態で除去され、かつそれ以外の感圧性粘着剤層が放出制御膜に粘着固定された状態で投与デバイスに残留することを特徴とする投与デバイスに貯蔵されている製剤を提供するものである。

【0010】本発明の好ましい態様によれば、一般式(1)において、
【化6】



で示される基が、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチル、及びテトラヒドロナフチルより選ばれる基である上記の製剤；一般式(1)において、飽和又は不飽和の5～6員環の複素環式基が、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含む基である上記の製剤；及び一般式(1)において、飽和又は不飽和の5～6員環の複素環式基が、ピロリジニル基又はピペリジニル基である上記の製剤が提供される。

【0011】さらに好ましい態様によれば、以下の群より選ばれる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含む薬剤含有液を含む上記の製剤：

2-〔4-〔(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル〕オキシ〕フェニル〕-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-〔4-〔(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル〕オキシ〕フェニル〕-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2S)-2-〔4-〔(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル〕オキシ〕フェニル〕-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2R)-2-〔4-〔(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル〕オキシ〕フェニル〕-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-〔4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-〔4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-〔4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-3-(5-アミノベンゾ〔b〕チエン-2-イル)プロピオン酸、2-〔4-〔(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル〕メトキシ〕フェニル〕-3-(5-アミノベンゾ〔b〕チエン-2-イル)プロピオン酸、(+)-2-〔4-〔(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル〕メトキシ〕フェニル〕-3-(5-アミノベンゾ〔b〕チエン-2-イル)プロピオン酸、3-〔4-〔(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル〕オキシ〕フェニル〕-4-(5-アミノベ

ンゾ〔b〕チエン-2-イル)酪酸、2-〔4-〔(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル〕オキシ〕フェニル〕-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-〔4-〔(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル〕オキシ〕フェニル〕-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-〔4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、N-〔4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-N-〔(7-アミノ-2-ナフチル)メチル〕-N'-メチルスルファミド、エチル N-〔N-4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-N-〔(7-アミノ-2-ナフチル)メチル〕スルファモイル〕カルバメート、4-〔N-4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-N-〔(7-アミノ-2-ナフチル)メチル〕スルファモイル〕ベンゾイックアシッド、N-〔4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-N-〔(7-アミノ-2-ナフチル)メチル〕スルファモイルアセティックアシッド、エチル N-〔N-〔4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-N-〔(7-アミノ-2-ナフチル)メチル〕スルファモイル〕グリシネート、N-〔N-4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-N-〔(7-アミノ-2-ナフチル)メチル〕スルファモイル〕-N-エトキシカルボニルグリシン、及びN-〔N-4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-N-〔(7-アミノ-2-ナフチル)メチル〕スルファモイル〕グリシン；

【0012】以下の群より選ばれる化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を含む薬剤含有液を含む上記の製剤：

(2S)-2-〔4-〔(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル〕オキシ〕フェニル〕-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、(+)-2-〔4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 2塩酸塩、(+)-2-〔4-〔(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル〕メトキシ〕フェニル〕-3-(5-アミノベンゾ〔b〕チエン-2-イル)プロピオン酸 2塩酸塩、エチル N-〔N-〔4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジニル)オキシ〕フェニル〕-N-〔(7-アミノ-2-ナフチル)メチル〕スルファモイル〕グリシネート 2塩酸塩、及びN-〔N-4-〔(1-アセトイミドイル-4-ビペリジ

ル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイル] グリシン 2塩酸塩、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル) オキシ] フェニル] -N- [(7-アミジノ-2-ナフチル) メチル] スルファモイルアセティックアシッド 2塩酸塩が提供される。また、これらの製剤において、液漏れ防止蓋に設けられる感圧性粘着剤部がエチレン・酢酸ビニル共重合体を含む粘着剤により形成された上記の製剤も好ましい態様として本発明により提供される。

【0013】

【発明の実施の形態】本発明の製剤の有効成分である上記式(1)で表される化合物及び生理学的に許容されるその塩は、血液凝固第X因子を阻害し、血液凝固抑制剤及び血栓の予防治療剤として有用であることが知られている(特開平5-208946号公報及び国際公開WO96/16940号公報)。

【0014】上記一般式(1)において、低級アルキル基としては、炭素数1~6の直鎖状、分枝状又は環状のアルキル基のいずれをも挙げることができ、具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第二級ブチル基、第三級ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げることができる。

【0015】なお、低級アルキル基は置換基を有していてもよく、低級アルキル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノ基、アリール基、アラキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

【0016】低級アルコキシル基としては、炭素数1~6のものを挙げることができ、具体例としてはメトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、イソプロポキシル基、ブトキシル基、第二級ブトキシル基及び第三級ブトキシル基等を挙げることができる。アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。カルボキシアルキル基としては、カルボキシメチル基、カルボキシエチル基、カルボキシプロピル基等を挙げることができる。

【0017】アルコキシカルボニルアルキル基としては、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、メトキシカルボニルエチル基、エトキシカルボニルエチル基、メトキシカルボニルプロピル基、エトキシカルボニルプロピ

ル基等を挙げることができる。カルボキシアルコキシル基としては、カルボキシメトキシル基、カルボキシエトキシル基、カルボキシプロポキシル基等を挙げることができる。アルコキシカルボニルアルコキシル基としては、メトキシカルボニルメトキシル基、エトキシカルボニルメトキシル基、プロポキシカルボニルメトキシル基、メトキシカルボニルエトキシル基、エトキシカルボニルエトキシル基等を挙げることができる。ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等を挙げることができる。炭素数1~4のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等を挙げることができる。

【0018】モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノカルボニル基としては、モノ-低級アルキルアミノカルボニル基として、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ブチルアミノカルボニル基、イソブチルアミノカルボニル基、ペンチルアミノカルボニル基、イソペンチルアミノカルボニル基、ヘキシルアミノカルボニル基、イソヘキシルアミノカルボニル基等を挙げることができる。また、ジアルキルアミノカルボニル基として、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、ジイソプロピルアミノカルボニル基、ジブチルアミノカルボニル基、ジペンチルアミノカルボニル基等の低級アルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノカルボニル基、並びに、エチルメチルアミノカルボニル基、メチルプロピルアミノカルボニル基、エチルプロピルアミノカルボニル基、ブチルメチルアミノカルボニル基、ブチルエチルアミノカルボニル基、ブチルプロピルアミノカルボニル基等の相異なる低級アルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノカルボニル基を挙げることができる。

【0019】低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルプロピル基、イソヘキシルプロピル基等を挙げることができる。

【0020】モノ-若しくはジ-低級アルキルアミノチオカルボニル基としては、モノ-低級アルキルアミノチオカルボニル基として、メチルアミノチオカルボニル基、エチルアミノチオカルボニル基、プロピルアミノチオカルボニル基、イソプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルアミノチオカルボニル基、イソブチルアミノチオカルボニル基、ペンチルアミノチオカルボニル基、イソペンチルアミノチオカルボニル基、ヘキシルアミノチオカルボニル基、イソヘキシルアミノチオカルボニル基等を挙げることができる。また、ジアルキルアミノチ

オカルボニル基として、ジメチルアミノチオカルボニル基、ジエチルアミノチオカルボニル基、ジプロピルアミノチオカルボニル基、ジイソプロピルアミノチオカルボニル基、ジブチルアミノチオカルボニル基、ジベンチルアミノチオカルボニル基等の低級アルキル基で置換された対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基、並びに、エチルメチルアミノチオカルボニル基、メチルプロピルアミノチオカルボニル基、エチルプロピルアミノチオカルボニル基、ブチルメチルアミノチオカルボニル基、ブチルエチルアミノチオカルボニル基、ブチルプロピルアミノチオカルボニル基等の相異なる低級アルキル基で置換された非対称型のジアルキルアミノチオカルボニル基を挙げることができる。

【0021】低級アルカノイル基としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、パレリル基、イソパレリル基、ヒバロイル基、ヘキサノイル基等を挙げることができ、好ましくは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基であり、更に好ましくはアセチル基、プロピオニル基である。低級アルカノイル基は置換基を有していてもよい。

【0022】なお、低級アルカノイル基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノ基、アリール基、アラキルオキシ基、アリールオキシ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキチオカルボニル基、水酸基、カルバモイル基、モノー若しくはジー低級アルキルアミノカルボニル基等を挙げることができる。

【0023】アリール基としては、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等を挙げることができ、アリール基は置換基を有していてもよい。ヘテロアリール基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ビリジル基、ビリミジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1,2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等を挙げることができ、好ましくは、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ビリジル基等を挙げることができ、ヘテロアリール基は置換基を有していてもよい。

【0024】なお、これらのアリール基又はヘテロアリール基に置換し得る基としては、ハロゲン原子、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、モノー

若しくはジー低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル基、置換基を有していてもよい低級アルキル基を挙げることができる。

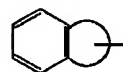
【0025】また、飽和若しくは不飽和の5～6員の複素環式基としては、ヘテロ原子として1～2個の窒素原子又は酸素原子を含む複素環式基が好ましい。このような複素環の具体例としてはピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、ヘキサヒドロピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラジン、ピロリジノン、ピペリジノン、モルホリン等を挙げることができる。中でも、ピロリジン及びピペリジンが好ましい。また、飽和若しくは不飽和の環状炭化水素基としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を挙げることができる。また、アミノアルキル基としては、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等を挙げることができる。

【0026】複素環式基又は環状炭化水素基は置換基を有していてもよく、これらの複素環式基又は環状炭化水素基に置換し得る基としては低級アルキル基、低級アルカノイル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシアルキル基、アルキルカルボニルアルキル基、アミノアルキル基、アルカノイルアミノ基、アルカノイルアミノアルキル基、イミノ基、アルコキシカルボニルイミノ基等を挙げることができる。

【0027】また、アミノ基又はアミノアルキル基のアミノ部分に置換し得る基としては、低級アルキル基、ピロリジニル基、ピラジニル基、カルバモイル基、モノアルキルカルバモイル基、ジアルキルカルバモイル基、低級アルカノイル基、ホルムイミドイル基、アルカノイミドイル基、ベンズイミドイル基、アルコキシカルボニル基等を挙げることができる。なお、ここで示したアルキル基、アルコキシ基、アルカノイル基等の基、及び各置換基中のアルキル部分、アルコキシ部分、アルカノイル部分等の炭素数は1～6が好ましい。

【0028】

【化7】



で示される基としては、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ナフチル及びテトラヒドロナフチルより選ばれる基が好ましい。

【0029】上記一般式(1)で表わされる化合物には、不斉炭素原子が存在することがあり、その場合、不斉炭素原子に基づく光学異性体あるいは立体異性体が存在するが、これらの光学異性体、立体異性体及びこれら

の混合物のいずれを本発明の製剤に含まれる薬剤含有液の調製に用いてもよい。また、上記一般式(1)で表される化合物又は生理学的に許容されるその塩のほか、それらの水和物又はそれらの溶媒和物を本発明の製剤に含まれる薬剤含有液の調製に用いてもよい。

【0030】本発明の製剤に含まれる薬剤含有液を調製するために好適に用いられる物質として、下記の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を挙げることができる。

2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(2R)-2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、3-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-4-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)酪酸、2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(3R)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-3-(6-アミノ-1-エチル-2-インドリル)プロピオン酸、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N'-(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]-N'-メチルスルファミド、エチル N-[N-4-[(1-

-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]カルバメート、4-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]ベンゾイックアシッド、N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセティックアシッド、エチル N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート、N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]-N-エトキシカルボニルグリシン、及び、N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン。

【0031】本発明の製剤に含まれる薬剤含有液を調製するために特に好適に使用される物質として、以下の化合物及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物及びそれらの溶媒和物からなる群から選ばれる物質を挙げることができる。

(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキシ]フェニル]-3-(5-アミノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸、エチル N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート、N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン、及びN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-N-[(7-アミノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセティックアシッド。

【0032】さらには、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物、(+)-2-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビベリジニル]オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 2塩酸塩、(+)-2-[4-[(2S)-1-アセトイミドイル-2-ピロリジニル]メトキ

シ]フェニル]-3-(5-アミジノベンゾ[b]チエン-2-イル)プロピオン酸 2塩酸塩、エチル N-[N-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシネート 2塩酸塩、N-[N-4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイル]グリシン2塩酸塩、及びN-[4-[(1-アセトイミドイル-4-ビペリジル)オキシ]フェニル]-N-[(7-アミジノ-2-ナフチル)メチル]スルファモイルアセティックアシッド 2塩酸塩、も本発明の製剤に含まれる薬剤含有液を調製するために好適に使用される。

【0033】これらのうち、(2S)-2-[4-[(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル)オキシ]フェニル]-3-(7-アミジノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物は、本発明の製剤に含まれる薬剤含有液の調製に特に好適に用いられる。

【0034】本発明の製剤に用いるための好ましい投与デバイスの実施形態につき、図1及び図2を参照しつつ説明するが、本発明の製剤は、この特定の投与デバイスを用いるものに限定されることはない。図1には本発明に好適に用いられる投与デバイス1の拡大断面図を示す。投与デバイス1は、支持体フィルム2、放出制御膜5、感圧性粘着剤層7、及び剥離フィルム8の積層体として構成されている。支持体フィルム2は薬剤含有液4に対して不透過性であり、薬剤含有液4が漏出しない部材で形成されている。放出制御膜5は薬剤含有液に対して透過性であり、薬剤含有液が放出制御膜から滲出して皮膚面又は粘膜面に到達できるような部材で形成されている。

【0035】熱癒着部9は複数の周回するトラック（通常はリング状のトラック）として形成されており、通常は同心円状に適宜の間隔で、トラックが適宜の幅（例えばシール幅が数ミリメートル程度、好ましくは2~6mm、より好ましくは2.5~4.5mm程度）を有するように形成されている。この熱癒着部9は永続的ヒートシールとも呼ばれる場合があり、薬剤含有液がその熱癒着部から漏出しないように、該支持体フィルム2と放出制御膜5とを完全に固着できるように形成されている。支持体フィルム2には逆コップ状のくぼみ（通常は直径10~50mm程度、容量が0.1~1mL程度）が設けられており、最も内側の熱癒着部9aにより支持体フィルム2と放出制御膜5との間の空隙として薬剤含有液4を貯蔵するための貯蔵槽3が形成されている。

【0036】液漏れ防止蓋6は、貯蔵槽3から放出制御膜5を通過した薬剤含有液の拡散を防止できるように、最も内側の熱癒着部9aを覆うことができるように該熱癒着部の外周とほぼ一致するように、ただしそれよりも若

干小さくなるような形状と大きさとで、通常は円盤状に形成される。液漏れ防止蓋6の外縁は、最も内側の熱癒着部9aの外縁よりも少なくとも内側、好ましくは約0.05mm内側、より好ましくは1mm内側となるように、かつその外縁部全体は最も内側の該熱癒着部9aに重なるような形状と大きさを有している。液漏れ防止蓋6は、通常は、最も内側の熱癒着部9aの外縁を形成する円の半径よりも1mm程度小さい半径を有する円盤状に形成される。そして、液漏れ防止蓋6は、放出制御膜5に対して該貯蔵槽とは逆側に、放出制御膜5に接するように配置されている。

【0037】液漏れ防止蓋6を放出制御膜5に圧着密封するために、液漏れ防止蓋6の周縁部全体には感圧性粘着剤部6bが設けられている。液漏れ防止蓋6は、薬剤含有液に対して不透過性の薄層フィルム6aと、該薄層フィルム6aの全体を覆うのに十分な大きさと、かつ薄層フィルム6aよりも若干大きめの薄層フィルム6cとを感圧性粘着剤を用いて積層することにより形成されており、薄層フィルム6cの全体に粘着剤を塗布し、塗工された粘着剤の上に薄層フィルム6aを載せて圧着することにより、薄層フィルム6aの外縁から数ミリメートル程度の幅を有するように薄層フィルム6cの周縁部全体に感圧性粘着部6bが形成されている。感圧性粘着部6bは、通常は2~5mm程度、好ましくは3mm程度の幅を有するように通常はリング状に形成されており、その内縁が最も内側の熱癒着部9aの内縁と重なるように形成される。通常は、リング状に形成された感圧性粘着部6bの内縁を形成する円の半径は、リング状に形成された最も内側の熱癒着部9aの内縁を形成する円の半径と一致しており、感圧性粘着部6bの外縁を形成する円の半径は、最も内側の熱癒着部9aの外縁を形成する円の半径よりも約1mm程度小さい。

【0038】圧力接続部10は、液漏れ防止蓋6と放出制御膜5とを感圧性粘着部6bにおいて容易に剥離可能な状態となるように圧着密封することに液漏れ防止蓋6の周縁部全体に形成されており、液漏れ防止蓋6を放出制御膜5に剥離可能な状態で固定するとともに、薬剤含有液が液漏れ防止蓋の外縁を越えて感圧性粘着剤層7に滲出しないようにバリアーとして作用している。圧力接続部10は通常は感圧性粘着部6bに沿って適宜の幅を有するように通常はリング状に形成され、感圧性粘着部6bよりも狭い幅となるように、通常は0.4~0.8mm程度、好ましくは0.6mm程度の幅となるように形成される。また、圧力接続部10の外縁は、液漏れ防止蓋6を剥離フィルム8とともに剥離できるように、液漏れ防止蓋6の外縁よりも少なくとも1.4mmをこえて内側になるように形成されており、好ましくは2mm内側になるように、より好ましくは2~2.5mm程度内側になるように形成される。通常は、リング状に形成された圧力接続部10の内縁を形成する円の半径は、リ

リング状に形成された最内側の熱癒着部9aの内縁を形成する円の半径と一致しており、圧力接続部10の外縁を形成する円の半径は、貯蔵槽の大きさに応じて適宜選択できる。貯蔵槽3から放出制御膜5を通過した薬剤含有液4は、薄層フィルム6aと放出制御膜5との間のわずかな空隙に閉じ込められ、圧力接続部10を越えて感圧性粘着剤層7と接触することはない。

【0039】感圧性粘着剤層7は、液漏れ防止蓋6の全体とその周囲の放出制御膜5を覆うような十分な大きさを有するように液漏れ防止蓋6及び放出制御膜5の表面に積層されており、さらに感圧性粘着剤層7には薬剤含有液に対して不透過性の部材からなる剥離フィルム8が積層されている。剥離フィルム8を投与デバイス1から除去するときには、圧力接続部10が破壊され、液漏れ防止蓋6（薄層フィルム6a及び薄層フィルム6cとその間に配置された感圧性粘着剤層からなる積層体）と剥離フィルム8との間に存在する感圧性粘着剤層7a及び液漏れ防止蓋6が剥離フィルム8に粘着固定された状態で除去される。感圧性粘着剤層7のうち、液漏れ防止蓋6の周囲に設けられていた感圧性粘着剤層7bは放出制御膜5に粘着固定された状態で通常はリング状に放出デバイス1に残留する。このように剥離フィルム8を除去した状態で、皮膚面又は粘膜面に感圧性粘着剤層7bを接触させ、投与デバイス1を固定する。薬剤含有液は放出制御膜5を通過して皮膚面又は粘膜面に至り、経皮的又は経粘膜的に体内に吸収される。

【0040】図2は、本発明の製剤に好適に用いられる投与デバイス2の拡大断面図である。投与デバイス2において、支持体フィルム2、貯蔵槽3、放出制御膜5、感圧性粘着剤層7、及び剥離フィルム8は投与デバイス1と同じである。投与デバイス2では、液漏れ防止蓋6は薄層フィルム6cで構成されている。この薄層フィルム6cは、貯蔵槽3から放出制御膜5を通過した薬剤含有液の拡散を防止することができるように、最内側の熱癒着部9aの外縁に概ね一致するように、ただしそれよりも若干小さめの大きさと形状になっている。薄層フィルム6cの外縁は、最内側の熱癒着部9aの外縁よりも少なくとも内側、好ましくは0.05mm内側、より好ましくは1mm内側となるように、かつその外縁部全体は最内側の該熱癒着部9aに重なるような形状と大きさを有しており、通常は、最内側の熱癒着部の外縁を形成する円の半径よりも1mm程度小さい外縁を有する円盤状に形成されている。そして、この薄層フィルム6cは放出制御膜5に対して貯蔵槽とは逆側に配置されている。また、液漏れ防止蓋として作用する薄層フィルム6cを放出制御膜5に圧着密封するために、薄層フィルム6cの周縁部全体には適宜の幅を有するように、通常はリング状の感圧性粘着剤部6bが設けられている。感圧性粘着部6bは、通常は2～5mm程度、好ましくは3mm程度の幅を有するように形成されており、最も内側

の熱癒着部9aと重なるように形成される。通常は、リング状に形成された感圧性粘着部6bの内縁を形成する円の半径は、リング状に形成された最内側の熱癒着部9aの内縁を形成する円の半径と一致しており、感圧性粘着部6bの外縁を形成する円の半径は、最内側の熱癒着部9aの外縁を形成する円の半径よりも約1mm程度小さい。

【0041】圧力接続部10は、液漏れ防止蓋として作用する薄層フィルム6cと放出制御膜5とを感圧性粘着部6bにおいて圧着密封することにより薄層フィルム6cの周縁部全体に適宜の幅を有するように、一般的にはリング状に形成されており、薄層フィルム6cを放出制御膜5に剥離可能な状態で固定するとともに、薬剤含有液が液漏れ防止蓋の外縁を越えて感圧性粘着剤層7に滲出しないように作用している。圧力接続部10の外縁は、薄層フィルム6cを剥離フィルム8とともに剥離できるように、薄層フィルム6cの外縁よりも少なくとも1.4mmをこえて内側になるように形成されており、好ましくは2mm内側になるように、より好ましくは2～2.5mm程度内側になるように形成される。通常は、リング状に形成された圧力接続部10の内縁を形成する円の半径は、リング状に形成された最内側の熱癒着部9aの内縁を形成する円の半径と一致しており、圧力接続部10の外縁を形成する円の半径は、貯蔵槽の大きさに応じて適宜選択可能である。貯蔵槽3から放出制御膜5を通過した薬剤含有液4は、薄層フィルム6aと放出制御膜5とにより形成される空隙に閉じ込められており、圧力接続部を越えて感圧性粘着剤層7と接触することはない。

【0042】剥離フィルム8を投与デバイス1から除去するときには、圧力接続部10が破壊され、液漏れ防止蓋として作用する薄層フィルム6a、感圧性粘着剤部6b、及び剥離フィルム8と薄層フィルム6cとの間に存在する感圧性粘着剤層7aが剥離フィルム8に粘着固定された状態で除去される。感圧性粘着剤層7のうち、液漏れ防止蓋6の周囲に設けられていた感圧性粘着剤層7bは放出制御膜5に粘着固定された状態で通常はリング状に放出デバイス1に残留する。このように剥離フィルム8を除去した状態で、皮膚面又は粘膜面に感圧性粘着剤層7bを接触させ、投与デバイス1を固定する。薬剤含有液は放出制御膜5を通過して皮膚面又は粘膜面に至り、経皮的又は経粘膜的に体内に吸収される。

【0043】支持体フィルムとしては、薬剤含有液が実質的に不透過性であればその部材は特に限定されず、ポチエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリエチレンビニルアセテート、ポリエチレンテレフタレートなどの適宜の高分子からなるフィルム状の支持体フィルムやアルミニウムなどを用いることができる。例えば、ポリエチレンーポリ塩化ビニリデンーポリエチレンの積層フィルムを好適に用いることができる。支持体フィルム

に形成される貯蔵槽は当業者に周知の方法で容易に形成することができ、例えば成型シール機などを用いて金型成型により形成することが可能である。

【0044】放出制御膜としては、適宜の速度で薬物含有液を透過できるものであればその種類は特に限定されないが、例えば多孔性のフィルムなどを用いることができ、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリカーボネート、ポリプロピレン、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリエチレンテレフタレートなどのフィルムを用いることができる。多孔性又は非多孔性のいずれのフィルムを用いてもよいが、多孔性フィルムを用いることが好ましく、より具体的には、多孔質ポリエチレンフィルムなどが好適である。

【0045】液漏れ防止蓋を形成する部材は薬物含有液に対して実質的に不透過性であれば特に限定されないが、例えば、ポチエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリエチレンビニルアセテート、ポリエチレンテレフタレートなどの適宜の高分子からなるフィルムを用いることができる。例えば、ポリエステルフィルムを積層したフィルムなどが好適である。剥離フィルムとしては、例えば、アルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエチレンテトラフタレートなどのフィルムを用いることができる。

【0046】液漏れ防止蓋上に感圧性粘着部を形成するための粘着剤としては、エチレン-酢酸ビニル共重合体、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-ブタジエン-スチレンブロック共重合体、ポリイソブチレン、アクリル酸エステル共重合体、メタクリル酸エステル共重合体、シリコン粘着剤などの感圧性粘着剤が挙げられ、これらのうちエチレン-酢酸ビニル共重合体を含む粘着剤が好適である。この粘着剤は、エチレン-酢酸ビニル共重合体樹脂から調製され、市販品としてはトヨメルトH-079Bなどを入手できる。感圧性粘着剤層は、皮膚面や粘膜面に投与デバイスを固定できる粘着剤として慣用の粘着剤から適宜選択可能である。例えば、アクリル酸エステル重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリイソブテン、ポリイソブチレン、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、天然ゴム、ビニルエーテル共重合体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリジメチルシロキサン、メタクリル酸エステル重合体などをベースポリマーとする感圧性粘着剤を用いることができる。これらのうち、ポリイソブチレン系の感圧性粘着剤が好ましい。

【0047】薬剤含有液の形態は、経皮吸収用又は経粘膜吸収用の製剤として適する液状又はゲル状（半固形状）の形態であれば特に限定されることはない。本明細書において用いられる「薬物含有液」という用語は、半固形状の形態を排除するものと解釈してはならない。薬物含有液として、通常は、水溶液又はグリセリンなどの非水溶液、又はエタノール含有水溶液など、適宜の液状

形態の薬剤含有液を用いることができる。薬剤含有液に含まれる薬剤の濃度も特に限定されず、当業者が適宜選択可能である。薬剤含有液に調製方法も特に限定されず、その形態に応じて、当業者に周知・慣用の調製方法を採用することができる。薬剤含有液の調製にあたっては、1種又は2種以上の製剤用添加物を用いることができるが、それらの必要性及び種類は、製剤形態の種類に応じて当業者が適宜選択することが可能である。

【0048】薬剤含有液の調製には、特に限定されないが、一般に外用剤として用いられる溶媒や経皮・経粘膜吸収促進剤を用いることができる。例えば、イソプロパノール、エタノール、ベンジルアルコール、ノナノール、デカノール、ドデカノール等のアルコール類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、等の多価アルコール、n-ヘプタン、n-ノナン等の高級アルカン、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、オレイン酸等の高級脂肪酸、モノカプリル酸グリセリン、モノカプリン酸グリセリン、ミリスチン酸イソプロピル等の高級脂肪酸エステル、1-メントール、メントン、等のテルペン類、ラウリル硫酸ナトリウム等のアルキル硫酸エステル類、ラウリルジメチルアミノオキシド等のアルキルアミノオキシド類、ドデシルジメチルアミノ酢酸等のカルボキシペタイン類、乳酸、クエン酸、酒石酸、等のオキシカルボン酸、N,N-ジメチルアセトアミド、2-ピロリドン、N-オクチル-2-ピロリドン、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド類等が挙げられる。

【0049】また、その他、ゼラチン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドンなどの水溶性高分子；ワセリン、流動パラフィンなどの油性基剤；防腐剤；着色剤；乳化剤；保存剤などを製剤用添加剤として用いることができるが、これらに限定されることはない。

【0050】なお、本発明の製剤に用いられる投与デバイスの形状は特に限定されず、例えば円形、楕円形、多角形などのいずれの形状でもよく、好ましくは円形の形状である。投与デバイスの寸法も特に限定されないが、薬物を放出する面の面積が例えば2~200cm²の範囲であることが望まれる。また、貯蔵槽の形状は、薬物含有液を保持できるものであれば特に限定されないが、例えば円柱状、多角柱、多角錐等のいずれでもよい。

【0051】

【実施例】参考例1

図1に示す製剤を製造した。成形シール機を用いて、ポリエチレン-ポリ塩化ビニリデン-ポリエチレンで積層された支持体フィルム（バリアロン CX-26、厚み64μm、旭化成工業株式会社）を圧力5 kgf/cm²、金型温度45°Cで、直径18 mm、容量約0.4 mLの逆コップ状のくぼみを

作製し、そこに上記のエタノール／水混合液（エタノール83容量%）0.4 mLを注入し、その上にポリエチレン多孔質の放出制御膜（ハイポアN-710、孔径0.05 μ m、厚み25 μ m、旭化成工業株式会社）をかぶせ、圧力5 kgf/cm²、温度140°Cで同心円状に3重の熱癒着（最内側円：内径20mm、外径28 mm、シール幅4 mm）をさせた。さらに、直径26 mm、厚み100 μ mのフィルム（ポリエステル、PET10011、リンテック株式会社）上にエチレン・酢酸ビニル共重合体樹脂接着剤が全面塗膏（20 g/m²）され、かつその中心部に直径20mm、厚み16 μ mの薄層フィルム（ポリエステル、E5100、東洋紡績株式会社）が積層された液漏れ防止蓋の接着剤面を放出制御膜側に置き、圧力5 kgf/cm²でリング状（内径20 mm、外径21.2 mm、シール幅0.6 mm）に圧着させた。

【0052】ポリイソブチレン系粘着剤として、VISTAN EX MML-100（トーネックス株式会社）、ハイモール4H（日本石油化学株式会社）、ESCOREZ 1202U（トーネックス株式会社）を溶剤のn-ヘプタンに混合溶解させ、塗膏乾燥機（LABDRYER Mathis）を用いて、200 μ mの厚みでシリコン処理されたポリエステル剥離ライナーに塗膏し、乾燥温度50°Cで10分間乾燥した後、シリコン処理された剥離紙で接着剤面を覆い、80 μ mの厚みのポリイソブチレン系粘着剤を得た。塗膏乾燥して得られたポリイソブチレン系粘着剤を圧力5 kgf/cm²で薬液漏れ防止蓋の上に圧着し、最後に、直径40 mmに裁断し、参考例1の製剤を製造した。

【0053】実施例1

(2S)-2-[4-{(3S)-1-アセトイミドイル-3-ピロリジニル}オキシ]フェニル]-3-(7-アミノ-2-ナフチル)プロピオン酸 塩酸塩 5水和物を5重量部、カプリン酸 1.5重量部、ノナノール 1.5重量部、ベンジルアルコール 10重量部、無水エタノール60重量部、精製水24重量部を混合して*

* 薬物含有液を調製した。この薬物含有液を用い、その他は参考例1と同様にして本発明の製剤を製造した。

【0054】比較例1

エチレン・酢酸ビニル共重合体樹脂粘着剤が塗膏されたポリエステルフィルムを用いる代わりに、ポリエステルフィルムを用いてこのフィルムと放出制御膜及び支持体フィルムを接着した以外は実施例1と同様の方法で投与デバイスを製造した。

【0055】比較例2

エチレン・酢酸ビニル共重合体樹脂粘着剤が塗膏されたポリエステルフィルムを用いる代わりに、アルミ蒸着ポリエステル-ポリエチレン積層フィルムを用い、ヒートシールによりこのフィルムと放出制御膜及び支持体フィルムを接着した以外は実施例1と同様の方法で投与デバイスを製造した。

【0056】比較例3

液漏れ防止蓋に用いるフィルムの大きさを直径26 mmフィルムの代わりに直径25 mmのフィルム用いた以外は実施例1と同様の方法で投与デバイスを製造した。

20 【0057】比較例4

液漏れ防止蓋に用いるフィルムの大きさを直径26 mmフィルムの代わりに直径29 mmのフィルム用いた以外は実施例1と同様の方法で投与デバイスを製造した。

【0058】試験例1：密封性試験

エタノール／水混合液等を封入した各製剤を40°C（相対湿度65%）恒温室に保存し、その重量変化及び薬物含有量を経時的に測定することで、投与デバイスの密封性を試験した。各デバイスの上には20 g銅を乗せ、30分以上液が漏れないことを確認した後試験に用いた。結果を表1に示す。表中、経時的重量変化を重量減少率（%）平均値で記載した。

【0059】

【表1】

日	参考例1	実施例1	比較例1	比較例2
0	0	0	0	0
1	0.2	0.3	60	1.0
2	0.9	0.5	95	3.3
3	2.1	0.8	95	5.0
7	2.8	1.0	95	8.2
14	2.9	1.3	95	18.9
30	3.1	2.0	95	31.5

重量減少率（%）：平均値

【0060】試験例2：剥離性

液漏れ防止蓋に用いるフィルムの大きさを変えた各デバイスを用い、フィルム剥離性を調べた。剥離フィルムをデバイスから除去する際に、同時に液漏れ防止蓋及び液漏れ防止蓋の直下にある感圧性粘着剤層が除去されるか

否かを判定対象として官能試験により判定を行った。結果を表2に示す。表中、液漏れ防止蓋の大きさによる剥離性評価をn=10の結果として示す。

【0061】

【表2】

デバイス	薬液漏れ防止蓋 の大きさ	非接着部 (剥離しろ)	剥離性
実施例 1	直径 2.6 mm	2.4 mm	適 : 容易に剥離することができる
比較例 3	直径 2.5 mm	1.4 mm	不適 : 薬液漏れ防止蓋が剥がれない

【0062】試験例 3 : 薬剤含有液の感圧性粘着剤層への滲出

生体(皮膚)に各デバイスを貼付適用した時、比較例 4 の製剤は薬剤含有液が永続的ヒートシール部付近の隙間に移行してしまうのに対し、参考例 1 の製剤及び本発明の製剤(実施例 1)では薬剤含有液が感圧性粘着剤層へ滲出することがなく、一定適用面積を維持していた。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の製剤に使用される投与デバイスの一態様(投与デバイス 1)の拡大断面図である。図中、(A)は保存状態、(B)は剥離した状態を示す。

【図 2】 本発明の製剤に使用される投与デバイスの一態様(投与デバイス 2)の拡大断面図である。図中、(A)は保存状態、(B)は剥離した状態を示す。

【図 3】 従来技術の製剤の実施態様の拡大断面図である。図中、(A)は保存状態、(B)は剥離した状態を示す。

【符号の説明】

1 投与デバイス

* 2 支持体フィルム

3 貯蔵槽

4 薬剤含有液

10 5 放出制御膜

6 液漏れ防止蓋

6 a 薄層フィルム

6 b 感圧性粘着剤部

6 c 薄層フィルム

7 感圧性粘着剤層

7 a 剥離フィルムとともに除去される感圧性粘着剤層

7 b 投与デバイスに残留する感圧性粘着剤層

8 剥離フィルム

9 熱癒着部

20 9 a 最内側の熱癒着部

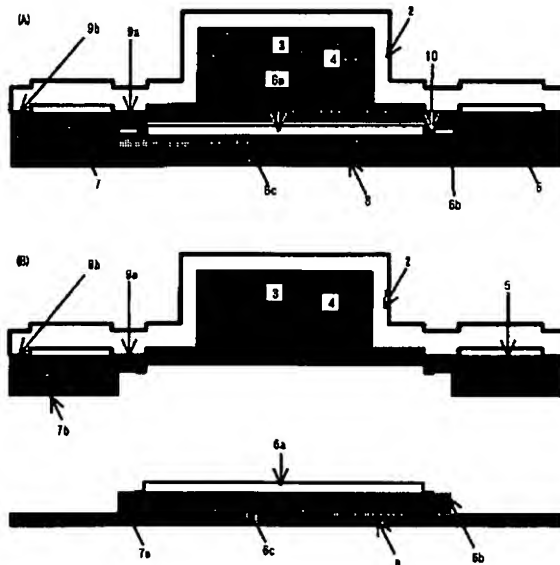
9 b 内側から第二番目の熱癒着部

10 圧力接続部

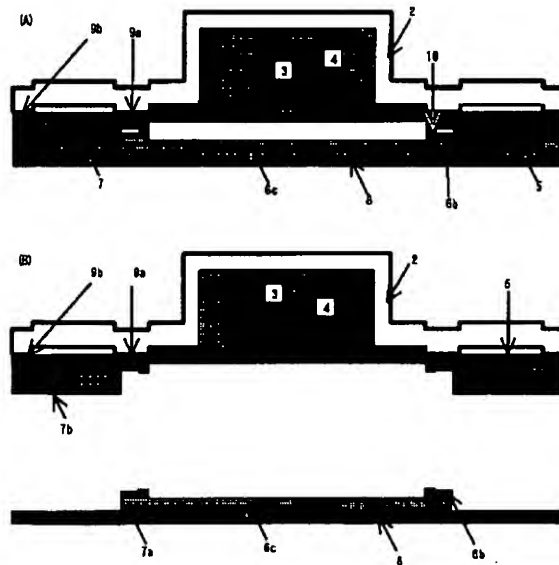
11 隙間

* 12 粘着剤不塗工部

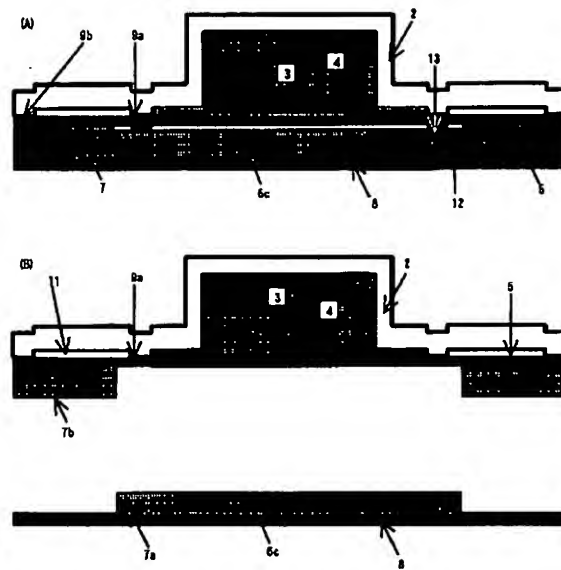
【図 1】



【図 2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 P 7/02

識別記号

F I

A 6 1 K 31/4535

A 6 1 P 7/02

テーマコード(参考)

(72)発明者 杉崎 良樹

埼玉県春日部市南栄町8番地1 埼玉第一
製薬株式会社内

(72)発明者 水 英雄

埼玉県春日部市南栄町8番地1 埼玉第一
製薬株式会社内

(72)発明者 是永 和子

埼玉県春日部市南栄町8番地1 埼玉第一
製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C076 AA73 AA74 AA81 AA94 BB31

CC11 DD37 DD41 EE05 EE07

4C086 AA01 AA02 BC07 BC21 GA03

GA07 MA16 MA32 NA10 ZA54

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.